Untersuchungen an Steckbeckenspül- und -desinfektionsgeräten aus Keramik und Edelstahl

Inaugural Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Reinhard Jansen
aus Warburg

Bonn 1976

DER EINFLUSS VON INFUNDIERTEM BENCYCLAN AUF DIE THROMBOZYTENADHÄSIVITÄT IM NATIVBLUT - IN VITRO- UND IN VIVO-UNTERSUCHUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Harry Juraschek
aus Essen
Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. M. Martin
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H. Beeser

Aus der Aggertalklinik, Klinik für Gefäßerkrankungen
der LVA Rheinprovinz, Engelskirchen
Chefarzt: Prof. Dr. W. Schoop

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Buchbinderei - Druckerei Hennemann, Bonn

Inhalt Seite

I. Einleitung 5

II. Material und Methoden 7

1. Material und technische Ausrüstung 7
2. Beschreibung der verwendeten Untersuchungsmethoden 10
3. Untersuchte Testsubstanz 16
4. Untersuchte Patienten und Probanden 17
5. Statistische Auswertung 18

III. Ergebnisse 20

1. Allgemeines 20
2. Methodische Fehlerbreite 21
   a) Bestimmung des methodischen Fehlers bei der Messung der Thrombozytenadhäsivität an Glas 21
   b) Bestimmung des methodischen Fehlers bei der Messung der Thrombozytenadhäsivität an einem definierten Hautschnitt (Methode BORCHGREVINK, 1960) 21
3. Änderung der Thrombozytenadhäsivität an Glas unter Bencyclan-Infusion (50 mg/h) über 4 Stunden 22
4. Änderung der Thrombozytenadhäsivität an Glas unter Bencyclan-Infusion (75 mg/h) über 4 Stunden 23
5. Änderung der Thrombozytenadhäsivität an einem definierten Hautschnitt (Methode BORCHGREVINK, 1960) vor und nach Bencyclan-Infusion (75 mg/h) über 4 Stunden 24

IV. Diskussion 26

V. Zusammenfassung 33

VI. Literaturverzeichnis 35

VII. Tabellen 45

VIII. Abbildungen 50

Lebenslauf

I. Einleitung

Nachdem es möglich geworden war, die Beeinflussung der Thrombozytenadhäsivität, hervorgerufen durch Zusatz von Substanzen, zu messen, hatte eine rege Forschung eingesetzt, um die Substanzen zu eruieren, die eine Änderung der Plättchenklebrigkeit hervorrufen.

Bereits 1941 berichtete WRIGHT über eine Herabsetzung der Thrombozytenadhäsivität. Seit dem Jahre 1966 begannen weitere Autoren ausgedehnte Untersuchungen über die Wirkung von Dextranen auf die Thrombozytenadhäsivität anzustellen: BENNET et al. (1966), CRONBERG et al. (1966), WEISS (1967), DHALL et al. (1968) und BYGDEMAN (1968).

Über einen aggregations- und adhäsivitätshemmenden Einfluß von bestimmten Antimalariamitteln, Phenothiazinen, Antihistaminika, Lokalanästhetika, von Citrat, Heparin und Salicylat berichtete O'BRIEN (1961).

1967 wiesen WEISS und ALEDORT als erste eine Aggregationshemmung nach oraler Gabe von Acetylsalicylsäure nach und leiteten eine intensive Forschung in dieser Richtung ein.

Zur Zeit sind die klinisch bedeutendsten Substanzen zur Erniedrigung der Thrombozytenadhäsivität Dextran, Dipyridamol (Persantin^{R}) und Acetylsalicylsäure.

Eine die Thrombozytenaggregation hemmende Wirkung beobachteten erstmals KOVACS et al. (1971) und JÄGER et al. (1972) bei Verwendung von Bencyclan (Fludilat^{R}), einer neueren synthetischen Verbindung. Im Jahre 1972 berichteten MARTIN et al. über eine die Thrombozytenadhäsivität erniedrigende Wirkung des Bencyclans.

Im folgenden soll die adhäsivitätssenkende Wirksamkeit von Bencyclan, das in verschiedenen Dosierungen über 4 Stunden infundiert wurde, untersucht werden. Ein besonderer Schwerpunkt sollte auf der Prüfung der Plättchenklebrigkeit mit Hilfe von in-vivo-Verfahren (Haftung an definierten Wundrändern) liegen.

II. Material und Methoden

1. Material und technische Ausrüstung

Kanülen: Einmal-Flügelkanülen mit einer Länge von 40 mm und der lichten Weite von 1,2 mm.

Spritzen: Plastikspritzen 5 ml und 10 ml (Fa. Braun Melsungen).

Glasperlen: Reflexperlen, farblos, kristall. Mittlerer Durchmesser 0,5 mm (Dragonwerk, Georg Wild, Bayreuth, Nr. 31/7).

Vinylchloridschläuche: 1. Schlauch mit Innendurchmesser 2 mm, Außendurchmesser 3 mm (Fa. Portex, Nr. 4); 2. Schlauch mit Innendurchmesser 3 mm, Außendurchmesser 4 mm (Fa. Portex, Nr. 6H).

Nylongewebe: Maschenweite etwa 0,1 mm.

Vinylcement: Bezug durch Fa. Laubscher & Co., Basel.

Ammoniumoxalatlösung 1%ig: Ammoniumoxalat pro analysi (Fa. E. Merck, Darmstadt).

Feuchte Kammern: Petrischalen mit einem Durchmesser von 15 cm, ausgelegt mit befeuchtetem Filterpapier.

Neubauer-Zählkammern mit doppeltem Netz.

Erythrozytenpipetten: Toleranzgrenze des Fehlers 3% (Fa. Brand, Wertheim).

Pipettenrotor für Erythrozytenpipetten: "Vibramix" (Fa. Martin, Tuttlingen).

Infusionsgerät: "Perfusor" mit Spritzenhalterung zur Aufnahme von Brauns Einmalspritzen, Nr. 72189 (Fa. Braun, Melsungen) und Unita I - Infusionsmaschine (Fa. Braun, Melsungen).

Infusionsleitung: Einmal-Perfusor Infusionsleitung, Nr. 72290 (Fa. Braun, Melsungen).

Phasenkontrastmikroskop: "Laborlux" (Fa. Leitz, Wetzlar) und "Standard GFL" (Fa. Carl Zeiss, Oberkochen/Württ.).

Glasperlenfilter: Ein 3 cm langer Vinylchloridschlauch mit 2 mm Innendurchmesser wird in einen 1o,5 cm langen Vinylchloridschlauch mit 3 mm Innendurchmesser geschoben, mit Nylongewebe abgedichtet und mit Vinylcement geleimt. Der dickere Schlauch wird vom offenen Ende her mit 1 Gramm Glasperlen gefüllt. Auch an diesem Ende wird dann ein 3 cm langer Schlauch mit 2 mm Innendurchmesser hineingeschoben, mit Nylongewebe abgedichtet und geleimt. An einer Seite wird ein 1 cm langes Stück des dickeren Schlauches über den dünneren Schlauch geschoben.

Ansatzstücke: Ein 3 cm langer Vinylchloridschlauch mit 2 mm Innendurchmesser und ein 1 cm langer Vinylchloridschlauch mit 3 mm Innendurchmesser werden ineinandergeschoben.

Skalpelle: Sterile Disposable Scalpels D/15 (Gillette Sabre).

Zentrifuge: Typ UJ3, Nr. 35839, Baujahr 1969 (Heraeus Christ GmbH, Osterode/Harz).

Infusionsspritze: 5o ml-Glasinfusionsspritze "Ultra Asept" (Fa. Braun, Melsungen).

Reinigen der Geräte: Nach dem Gebrauch wurden die Pipetten, die Zählkammern und die Deckgläser in warme Pril-Lösung gelegt und gereinigt(die Pipetten mit einer Wasserstrahlpumpe, die Zählkammern und Deckgläser mit einer weichen Bürste). Anschließend Ab- bzw. Durchspülen mit Leitungswasser und Nachspülen mit Aqua dest. Die Metallplatten zur Skalpellhalterung wurden für mindestens 3o Minuten in 96%igen vergällten Alkohol gelegt. Die Deckgläser wurden mit einem

sauberen, fuselfreien Leinenlappen getrocknet, die Zählkammern wurden für 10 bis 15 Minuten, die übrigen Materialien für 4 Stunden in einen Heißluftsterilisator bei 120 Grad Celsius gegeben.

2. Beschreibung der verwendeten Untersuchungsmethoden

In der vorliegenden Arbeit wurde die Thrombozytenadhäsivität an Glas bestimmt. Dabei wurde eine Methode verwendet, wie sie bei MARTIN und KOKOSSULIS (1970, 1972) beschrieben ist. Das Prinzip, die Thrombozytenadhäsivität an Glas zu bestimmen, beschrieb HELLEM (1960), die Abmessung des verwendeten Filters SALZMAN (1963), das spezielle Vorgehen O'BRIEN (1961).

Die von MARTIN und KOKOSSULIS (1972) verwendete Methode wurde in zwei Punkten modifiziert. Während diese zur Ermittlung der Thrombozytenzahl mit und ohne Filterdurchgang einmal den rechten und einmal den linken Arm punktierten, wurde in der vorliegenden Arbeit die Thrombozytenzahl aus dem Blut einer Spritze ermittelt, d.h., ein Thrombozytenadhäsivitätswert nach einmaliger Punktion einer Unterarmvene bestimmt. Außerdem wurde im Gegensatz zu den oben genannten Autoren auf die Silikonisierung der Kanülen verzichtet.

Die Thrombozytenzählung erfolgte nach den Angaben von BRECHER und CRONKITE (1950): Nach dem Füllen beider Netze einer Neubauer-Doppelzählkammer kam diese zur Lagerung in eine feuchte Kammer. Nach 10 bis 15 Minuten hatten sich die Thrombozyten auf den Netzen abgesetzt, sodaß sie im Phasenkontrastmikroskop gezählt werden konnten. Die Thrombozytenzahl beider Kammern mit 1000 multipliziert (Blutverdünnung 0,8/101 x Rauminhalt 0,128 cmm) ergab die Anzahl der Thrombozyten pro cmm. Die Thrombozytenadhäsivität war die Differenz der Thrombozytenzahl pro cmm vor (y) und nach Filterpassage (x) in Prozent der Thrombozytenzahl vor der Filterpassage, entsprechend

der Formel $z = \frac{y-x}{y} \cdot 100$. Damit war der Thrombozytenadhäsivitätswert jener prozentuale Thrombozytenanteil, der beim Kontakt von Blut mit Glas hängenblieb.

Den Messungen der Thrombozytenadhäsivität an Glas ging die Bestimmung der methodischen Fehlerbreite voraus. Die Methode dieser Untersuchung war folgende: Nach Punktion einer Unterarmvene wurden 5 ml Blut aspiriert. Die in die Halterung des Infusionsgerätes eingesetzte Spritze wurde mit dem Glasperlenfilter verbunden und das Infusionsgerät eingeschaltet. Nach Erscheinen des ersten Bluttropfens im Ansatzrohr des Glasperlenfilters Abschalten des Infusionsgerätes. Aufziehen des Blutes bis zur Marke 0,8 in eine Erythrozytenpipette und Nachziehen von Ammoniumoxalat bis zur Marke 101. Einbringen der Erythrozytenpipette für 10 Minuten in den Rotor. Nach Austauschen des Glasperlenfilters gegen den kurzen Plastikschlauch wurde das Infusionsgerät bis zum Erscheinen des ersten Bluttropfens erneut angeschaltet und eine zweite Pipette gefüllt. Diese wurde ebenfalls in den Rotor gebracht. Nach Ermittlung der Thrombozytenzahlen nach BRECHER und CRONKITE (1950) konnte der Thrombozytenadhäsivitätswert errechnet werden. Bei gleichem Vorgehen wurde anschließend ein zweiter Adhäsivitätswert desselben Probanden nach Punktion einer Unterarmvene des kontralateralen Armes ermittelt und die Differenz zwischen diesen beiden Werten bestimmt.

Bei der Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität an Glas wurde folgendermaßen vorgegangen:
In eine 50 ml-Glasinfusionsspritze wurden 4 bzw. 6 5ml-Ampullen Fludilat^{R} mit je 50 mg Bencyclan auf-

gezogen und mit physiologischer Kochsalzlösung nachgezogen bis Marke 48. Diese Infusion wurde dem Patienten mit einem Infusionsgerät, das eine konstante Einlaufgeschwindigkeit von 12 ml/h gewährleistete, über vier Stunden intravenös verabreicht. Auf diese Weise erhielten die Patienten Bencyclan-Infusionen von 5o bzw. 75 mg/h über vier Stunden.

Vor dem Anlegen der Infusion wurden nach Punktion einer Unterarmvene 5 ml Blut aspiriert. Die Spritze wurde in die Halterung eines weiteren Infusionsgerätes eingesetzt und mit dem Glasperlenfilter verbunden. Das Infusionsgerät wurde so lange eingeschaltet, bis der erste Bluttropfen im Ansatzrohr des Glasperlenfilters erschien. Daraufhin wurde das Blut bis zur Marke o,8 in eine Erythrozytenpipette aufgezogen und diese bis zur Marke 1o1 mit Ammoniumoxalat aufgefüllt. Die Pipette wurde für mindestens 1o Minuten in den Rotor gelegt. Der Glasperlenfilter wurde nun gegen den kurzen Plastikschlauch ausgetauscht, das Infusionsgerät erneut bis zum Erscheinen des ersten Bluttropfens eingeschaltet und eine zweite Pipette wie die erste gefüllt. Sie wurde auch für mindestens 1o Minuten in den Rotor gebracht. Nach Bestimmung der Thrombozytenzahlen nach BRECHER und CRONKITE (195o) konnte ein Thrombozytenadhäsivitätswert berechnet werden. Bei gleichem Vorgehen wurde nach 2 Stunden Infusionsdauer, bei Infusionsende, 2 Stunden und 4 Stunden nach Absetzen der Infusion je ein weiterer Adhäsivitätswert nach Punktion einer Unterarmvene ermittelt. Auf diese Weise wurden bei jedem Patienten fünf Thrombozytenadhäsivitätswerte gewonnen.

Ferner wurde in der vorliegenden Arbeit die Thrombozytenadhäsivität in vivo nach einer Methode bestimmt, wie sie bei BORCHGREVINK (196o) beschrieben ist. Die von BORCHGREVINK verwendete Methode ermittelt die Thrombozytenadhäsivität aus der Differenz der Thrombozytenzahl im venösen Blut und im Blut aus einem definierten Hautschnitt am Unterarm.

Zur Ermittlung des methodischen Fehlers bei dieser Methode wurde nach Angaben von BORCHGREVINK eine Blutdruckmanschette um den Oberarm gelegt und auf einen Druck von 4o mm Hg gebracht. Quer auf die Innenseite des Unterarmes wurde mit einem Gillette-Skalpell eine Schnittwunde von 1o mm Länge und 1 mm Tiefe gesetzt (Abb. 5). Der Schnitt wurde mit Hilfe zweier Metallplatten gelegt, die das Skalpell so einspannten, daß seine Spitze genau 1 mm über die Platten hinausragte (Abb. 4). Nach 35 bis 45 Sekunden war der erste Bluttropfen groß genug (Abb. 6), um in eine Erythrozytenpipette bis zur Marke o,8 aufgezogen zu werden (Abb. 7). Die Pipette wurde daraufhin mit Ammoniumoxalat bis zur Marke 1o1 aufgefüllt und für mindestens 1o Minuten in den Rotor gebracht. Anschließend wurden nach Punktion einer Unterarmvene desselben Armes 5 ml Blut aspiriert. Die in die Halterung eines Infusionsgerätes eingesetzte Spritze wurde mit dem kurzen Plastikschlauch verbunden, und das Infusionsgerät eingeschaltet. Nach Erscheinen des ersten Bluttropfens im Ansatzstück des Plastikschlauches Abschalten des Infusionsgerätes. Es folgten das Aufziehen des Blutes in eine Erythrozytenpipette bis Marke o,8, das Nachziehen von Ammoniumoxalat bis Marke 1o1 und das Einbringen

der Pipette für mindestens 10 Minuten in den Rotor. Nach Ermittlung der Thrombozytenzahlen aus beiden Blutproben nach BRECHER und CRONKITE (1950) konnte der Thrombozytenadhäsivitätswert ermittelt werden.

Bei gleichem Vorgehen wurde anschließend ein zweiter Adhäsivitätswert desselben Probanden aus einem definierten Hautschnitt und nach Punktion einer Unterarmvene am kontralateralen Arm ermittelt und die Differenz zwischen diesen beiden Werten bestimmt.

Eine Anzahl dieser Differenzwerte erlaubte die Berechnung der methodischen Fehlerbreite.

Das Vorgehen zur Ermittlung der Thrombozytenadhäsivitätsänderung nach der Methode BORCHGREVINK (1960) beruhte während eines ersten Arbeitsganges auf der Ermittlung eines Adhäsivitätswertes an einem Arm des Patienten, wie oben bei der Bestimmung des methodischen Fehlers dieser Methode ausgeführt wurde. Anschließend erhielt der Patient eine Bencyclan-Infusion von 75 mg/h über eine Dauer von 4 Stunden. Die Infusion wurde mit Hilfe einer 50 ml-Glasinfusionsspritze gegeben, in die sechs 5 ml-Ampullen Fludilat^{R} mit je 50 mg Bencyclan und 18 ml physiologische Kochsalzlösung bis zur Marke 48 aufgezogen waren. Ein Infusionsgerät gewährleistete eine konstante Einlaufgeschwindigkeit von 12 ml/h. Beim Absetzen der Infusion erfolgte in einem zweiten Arbeitsgang die genaue Wiederholung des ersten zur Bestimmung eines zweiten Thrombozytenadhäsivitätswertes. Auf diese Weise erhielten wir von einem Patienten 2 Adhäsivitätswerte: einen vor und einen nach der

Bencyclan-Infusion. Durch Subtraktion des Thrombozytenadhäsivitätswertes nach der Infusion von dem Adhäsivitätswert vor der Infusion erhielten wir einen Differenzwert, der eine Änderung der Thrombozytenadhäsivität repräsentierte.

3. Untersuchte Testsubstanz

Bei der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Substanz handelt es sich um das 1963 von PALLOS, ZOTLYOMI und BUDAI synthetisierte N-[3-(1-Benzyl-cycloheptyl-oxy)-propyl]-N,N-dimethyl-ammonium-hydrogenfumarat (Bencyclan, Fludilat^{R}, Hersteller: Dr. Thiemann GmbH, Chem. pharm. Fabrik, 4628 Lünen).

Bencyclan ist ein Cycloheptyl-Derivat tertiärer Aminoäther und besitzt u.a. eine dem Papaverin ähnliche, direkt muskulotrope, spasmolytische Wirkung. Es ist geringer toxisch als dieses, bindet sich kaum an die Serumproteine (KOMLOS und PETÖCZ, 1970) und hat so gut wie keine blutdrucksenkenden Nebenwirkungen (ERCZY, 1970; HOEFT, 1972; HORVÁTH, 1970; KOMLOS und PETÖCZ, 1970; LEONARD, 1970; TÓTH, 1970; VIDOVSZKY, 1970).

Bencyclan besitzt ein Molekulargewicht von 405,54 und ist eine geruchlose, weiße Substanz, die nadelförmige Mikrokristalle bildet; es ist in Wasser mäßig, in Dimethylformamid, Chloroform und Alkohol gut löslich, in Aceton und Benzol unlöslich (Herstellerprospekt).

4. Untersuchte Patienten und Probanden

Das untersuchte Kollektiv setzte sich zusammen aus insgesamt 30 männlichen Patienten und 5 gesunden Erwachsenen, von denen 3 weiblichen und 2 männlichen Geschlechts waren.

Die Voruntersuchungen zur Ermittlung der methodischen Fehlerbreite erfolgten bei den Adhäsivitätsbestimmungen an Glas an 10 Patienten und 2 gesunden männlichen Probanden, bei der Ermittlung der Adhäsivität nach der Methode BORCHGREVINK (1960) an den 5 gesunden Erwachsenen, von denen sich eine weibliche und die 2 männlichen Personen je zweimal untersuchen ließen.

Die Adhäsivitätsbestimmungen an Glas wurden einmal an 4 und einmal an 5 Patienten vorgenommen.

Die Untersuchungen an einem definierten Hautschnitt am Unterarm (Methode BORCHGREVINK, 1960) wurden an 11 Patienten durchgeführt.

Keine der untersuchten Personen war älter als 65 Jahre, das geringste Alter betrug 23 Jahre.

Bencyclanhaltige Medikamente waren vor der Untersuchung nicht eingenommen worden.

Die Patienten wurden z.Zt. in der Aggertalklinik primär wegen arterieller und/oder venöser Durchblutungsstörungen stationär behandelt.

5. Statistische Auswertung

Das Prinzip der Auswertung der vorliegenden Ergebnisse wurde bei HASELOFF-HOFFMANN (1960) als "Signifikanz von Unterschieden zwischen paarweise geordneten Gruppen" beschrieben. Es beruht darauf, daß beim Vergleich zweier Stichproben ein Unterschied zwischen den Mittelwerten bestehen kann.

So wurde von 2 erhobenen Werten (z.B. Adhäsivität vor und nach Substanz-Infusion) jeweils die Differenz gebildet, und bei mehrmaliger Wiederholung der Untersuchungen ergaben sich 3 Gruppen:
1. die Gruppe der Erstbestimmungen (A),
2. die Gruppe der Zweitbestimmungen (B) und
3. die Gruppe der Differenzwerte (C).

Z.B.

A	B	C (A - B)
a_1	b_1	$c_1 = a_1 - b_1$
a_2	b_2	$c_2 = a_2 - b_2$
a_3	b_3	$c_3 = a_3 - b_3$
.	.	.
.	.	.
.	.	.
a_i	b_i	$c_i = a_i - b_i$

Aus den Werten der Differenzreihe C wurden der

Mittelwert $M_c = \frac{\sum c_i}{n}$ und die Standardabweichung $s_c = \pm \sqrt{\frac{\sum (c_i - M_c)^2}{n - 1}}$ errechnet. Der mittlere Fehler des Mittelwertes war dann $s_{M_c} = \pm \frac{s_c}{\sqrt{n}}$. Unter Annahme der sogenannten Nullhypothese, d.h., daß kein Unterschied zwischen den Gruppen A und B bestand, war der Mittelwert der Differenzgruppe M_c = Null.

Es wurde nun geprüft, wie weit sich der tatsächlich vorliegende Mittelwert von dieser Mittelwertsverteilung entfernte. Dafür wurde die dazugehörige Zufallswahrscheinlichkeit p in der Studentverteilung nachgeschlagen, die jene Wahrscheinlichkeit angibt, mit der unser erhaltener Wert noch zu der Null-Hypothesen-Verteilung gehört. War die errechnete Wahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) hinreichend niedrig, dann konnte man die Nullhypothese mit großer Sicherheit zurückweisen und statt dessen die sogenannte Alternativhypothese akzeptieren.

III. Ergebnisse

1. Allgemeines

Um die Größe des methodischen Fehlers bei der Messung der Thrombozytenadhäsivität an Glas und an einem Schnitt am Unterarm festzustellen, wurden 2 Untersuchungsreihen von einmal 12 und einmal 8 Personen aufgestellt, in deren Verlauf von jedem Untersuchten zweimal hintereinander die Adhäsivität bestimmt wurde.

Die Wirkung von infundiertem Bencyclan auf die Thrombozytenadhäsivität wurde in 3 Reihen geprüft.

In der ersten Reihe wurden von 4 Patienten je 5 Adhäsivitätswerte mit Hilfe des Glasperlenfilters bestimmt: der erste vor der Bencyclan-Infusion, der zweite nach zweistündiger Infusionsdauer, der dritte beim Absetzen der Infusion, der vierte 2 Stunden und der fünfte 4 Stunden nach Infusionsende.

Die zweite Reihe entsprach der ersten in Bezug auf das methodische Vorgehen; der Unterschied lag darin, daß sie sich aus 5 Patienten zusammensetzte und das Bencyclan höher dosiert war.

Bei der dritten Reihe kam es an 11 Patienten zur Bestimmung von je 2 Adhäsivitätswerten am Wundrand eines Hautschnittes am Unterarm (Methode BORCHGREVINK, 1960). Ein Wert wurde nach der Bencyclan-Infusion ermittelt, der andere diente als Vergleichswert und war vor der Infusion gewonnen worden.

2. Methodische Fehlerbreite

a) Bestimmung des methodischen Fehlers bei der Messung der Thrombozytenadhäsivität an Glas.

An 12 Personen wurden nach Punktion einer Unterarmvene des rechten und des linken Armes je zwei Thrombozytenadhäsivitätswerte ermittelt. Durch Subtraktion der beiden Werte erhielten wir eine Reihe von 12 Differenzwerten, aus der wir eine mittlere Differenz von M_c = -1,7% bestimmten. Bei der Berechnung des mittleren Fehlers kamen wir auf einen Wert von $s_c = \pm 8{,}4\%$ (Tab. 1).

b) Bestimmung des methodischen Fehlers bei der Messung der Thrombozytenadhäsivität nach der Methode BORCHGREVINK (1960).

Durch Legen eines definierten Hautschnittes mit anschließender Venenpunktion, beides sowohl am rechten als auch am linken Arm, wurden an 8 Probanden je zwei Adhäsivitätswerte und ihr Differenzwert ermittelt. Aus den 8 Differenzwerten bestimmten wir eine mittlere Differenz von M_c = -0,88% und errechneten daraufhin den mittleren Fehler mit $s_c = \pm 6{,}96\%$ (Tab. 2).

3. Änderung der Thrombozytenadhäsivität an Glas unter Bencyclan-Infusion (50 mg/h) über 4 Stunden.

An 4 Patienten wurden je 5 Adhäsivitätswerte bestimmt: vor der Bencyclan-Infusion, nach 2 Stunden Infusionsdauer, bei Infusionsende, 2 Stunden und 4 Stunden nach Absetzen der Infusion und deren Mittelwerte errechnet (Tab. 3, Abb. 1).

Die Mittelwerte zeigen ein deutliches Absinken der Adhäsivität unter der Infusion. Bei einer mittleren Ausgangsadhäsivität von 60,8% hatte sie nach vierstündiger Infusionsdauer ihren Tiefstwert von durchschnittlich 48,4% erreicht, was einer relativen Adhäsivitätsabnahme von 19% entspricht und bei einseitiger Fragestellung mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von $p < 1\%$ signifikant ist.

2 Stunden nach Absetzen der Infusion entsprach die mittlere Adhäsivität von 58,8% wieder in etwa der mittleren Ausgangsadhäsivität von 60,8%.

Auch die durchschnittliche Adhäsivitätsabnahme von der Ausgangsadhäsivität auf den Wert nach zweistündiger Infusionsdauer (von 60,8% auf 52,8%) ist bei einseitiger Hypothese auf einem Signifikanzniveau von $p = 2,5\%$ gesichert.

Die des weiteren gemessenen Adhäsivitätsänderungen konnten nicht statistisch signifikant bewiesen werden (Tab. 3, Abb. 1).

4. Änderung der Thrombozytenadhäsivität an Glas unter Bencyclan-Infusion (75 mg/h) über 4 Stunden.

Diese Untersuchungsreihe entsprach der vorigen, nur setzte sie sich aus 5 Patienten zusammen, und es wurden nicht 50 sondern 75 mg Bencyclan/h über 4 Stunden intravenös infundiert.

Nach Ermittlung der 5 Adhäsivitätsmittelwerte konnten wir auch hier ein klar erkennbares Absinken der Thrombozytenadhäsivität unter der Bencyclan-Infusion verzeichnen (Tab. 4, Abb. 2).

Der Tiefstwert der Adhäsivität betrug beim Absetzen der Infusion im Durchschnitt 43,7% bei einer mittleren Ausgangsadhäsivität von 58,5%. Das entspricht einer relativen Klebrigkeitsabnahme von 25,3% und ist bei einseitiger Fragestellung mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von $p < 0{,}25\%$ statistisch signifikant.

Die mittlere Adhäsivität erreichte 2 Stunden nach Infusionsende wieder die Höhe des Vergleichswertes vor der Infusion, sie stieg im Mittel von 43,7% beim Absetzen der Infusion auf 59,9%. Diese Klebrigkeitszunahme um 16,2% wurde bei einseitiger Hypothese auf dem 0,5%-Niveau der Verläßlichkeit gesichert.

Auch bei der letzten Messung, 4 Stunden nach Beendigung der Infusion, blieb die Thrombozytenadhäsivität in etwa auf diesem Niveau, bei durchschnittlich 56,4%.

5. Änderung der Thrombozytenadhäsivität an einem definierten Hautschnitt (Methode BORCHGREVINK, 1960) vor und nach Bencyclan-Infusion (75 mg/h) über 4 Stunden.

Vor und nach einer vierstündigen Bencyclan-Infusion von 75 mg/h wurde nach Angaben von BORCHGREVINK (1960) an 11 Patienten die Thrombozytenadhäsivität aus der Differenz der Thrombozytenzahl im venösen Blut, das wir durch Punktion einer Unterarmvene erhielten, und im Kapillarblut, das nach Legen eines definierten Hautschnittes an demselben Unterarm zur Verfügung stand, bestimmt. Durch Subtraktion der beiden Adhäsivitätswerte eines Patienten ermittelten wir einen Differenzwert. Nach den 11 Untersuchungen konnten wir 3 Reihen aufstellen (Tab. 5, Abb. 3):

1. Thrombozytenadhäsivität vor der Infusion (Reihe A),
2. Thrombozytenadhäsivität nach der Infusion (Reihe B),
3. Differenz beider Thrombozytenadhäsivitäten (Reihe C).

Nachdem die Mittelwerte der einzelnen Reihen bestimmt waren, konnten wir im Mittel eine Adhäsivitätsdifferenz von M_c = +15,1% zwischen den Werten der Reihe vor (35,8%) und nach der Infusion (20,7%) feststellen und eine Standardabweichung der Differenzwerte von $s_c = \pm 10{,}915$ errechnen (Tab. 5). Für eine Vertrauensgrenze von p = 0,5% errechnete sich bei einseitiger Fragestellung, daß in 0,25% (= 0,5 : 2) aller Fälle der Differenzmittelwert kleiner als +11,8% ist. Der in der vorliegenden Reihe bestimmte

Differenzmittelwert M_c = +15,1% lag eindeutig außerhalb dieses Grenzwertes. Daher durfte angenommen werden, daß die Differenzen der Thrombozytenadhäsivität vor und nach Bencyclan-Infusion nicht zufälliger Natur waren, sondern auf einer Wirkung der infundierten Substanz beruhten.

IV. Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen begannen mit der Bestimmung von methodisch bedingten Fehlern bei der Messung der Thrombozytenadhäsivität. Da zur Ermittlung der Thrombozytenadhäsivität 2 verschiedene Verfahren zur Anwendung kamen, wurde der methodische Fehler nach beiden Methoden bestimmt.

Beide Methoden beinhalten eine gewisse Ungenauigkeit, entstanden durch Unterschiede in der technischen Ausführung der verwendeten Materialien, durch das Anhaften von Thrombozyten an der Wand der benutzten Plastikspritzen, Kanülen und Pipetten, durch die zufällige Verteilung der Thrombozyten in der Zählkammer und durch Unterschiede in der Ausführung der Venenpunktion bzw. des Hautschnittes am Unterarm (HELLEM, 1960; BOWIE and OWEN, 1971).

In den vorliegenden Adhäsivitätsbestimmungen wurde durch genaues und standardisiertes Arbeiten versucht, die Fehlerquellen weitgehend auszuschalten und so den methodischen Fehler möglichst klein zu halten.

Zur Bestimmung des methodischen Fehlers bei der Adhäsivitätsprüfung an Glas wurde ein mittlerer Fehler von $s_c = \pm 8{,}357\%$, bei der Messung der Thrombozytenadhäsivität nach der Methode BORCHGREVINK (1960) ein mittlerer Fehler von $s_c = \pm 6{,}96\%$ ermittelt.

Schon MARTIN et al. (1972) beschrieben eine deutlich nachweisbare Adhäsivitätsminderung durch in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen mit Bencyclan.

Die bei ihnen verwandte Methode zur Adhäsivitätsbestimmung an Glas genügte völlig den Anforderungen, um einen medikamentösen Einfluß auf die Thrombozytenfunktion nachweisen zu können.

Dieses Verfahren zur Klebrigkeitsbestimmung von Thrombozyten an Glas kam auch hier zur Anwendung, um einerseits vergleichbare Ergebnisse zu erhalten und andererseits wegen der Vorteile, die es beinhaltet. Die Vorteile sind der geringe technische Aufwand, der bei einer einfachen Versuchsanordnung an einer genormten Glasoberfläche eine gute Reproduzierbarkeit gewährleistet, und die Durchführbarkeit der Untersuchungen mit Nativblut, das sofort nach der Blutentnahme untersucht wurde.

Nach einer vierstündigen Bencyclan-Infusion von 50 mg/h an 4 Patienten konnte eine signifikante Adhäsivitätsminderung bei Infusionsende und eine weitere nach zweistündiger Infusion auf einem weniger strengen Signifikanzniveau festgestellt werden (Tab. 3, Abb. 1).

Die Ergebnisse zur vierstündigen Bencyclan-Infusion von 75 mg/h an 5 Patienten zeigten wiederum eine signifikante Adhäsivitätsabnahme bei Beendigung der Infusion. Die durchschnittliche Klebrigkeitsänderung vom Vergleichswert auf den Wert nach zweistündiger Infusion war hier nicht signifikant. Die Adhäsivitätsänderung zwischen den Mittelwerten bei Infusionsende und 2 Stunden nach Absetzen der Infusion wurde statistisch im Sinne einer Zunahme bewiesen. Der Wert, der 4

Stunden nach Infusionsende gemessen wurde, blieb im Mittel auf der Höhe des Ausgangswertes (Tab. 4, Abb. 2).

Bei der Thrombozytenadhäsivitätsbestimmung am Glasperlenfilter wird nicht nur die eigentliche Glasadhäsivität bestimmt (ROSKAM, 1966), sondern in geringem Maße auch die Plättchenaggregation, die hervorgerufen wird durch den Kontakt der Thrombozyten mit Glas (SALZMAN, 1963).

Neben zahlreichen Methoden verschiedener Autoren zur Prüfung der Thrombozytenadhäsivität an Glas (WRIGHT, 1941; MOOLTEN and VROMAN, 1949; ROVATTI, 1951; MARX und DERLATH, 1957; HELLEM, 1960; O'BRIEN, 1961; HELLEM et al., 1963; SALZMAN, 1963; BREDDIN, 1964; HUTTON, 1966) wurden auch mehrere Verfahren zur Prüfung der Thrombozytenaggregation entwickelt (BORN, 1962; O'BRIEN, 1962; SWANK et al., 1964; GROSS et al., 1967; SKOZA et al., 1967).

Der Einfluß von Bencyclan auf die Thrombozytenadhäsivität wurde bereits 1972 von MARTIN et al. nach der Glasperlenfiltermethode untersucht und im Laufe der vorliegenden Arbeit bestätigt. Die Autoren beobachteten eine meßbare Beeinträchtigung der Adhäsivität bereits bei einer Konzentration von 12,5 γ Bencyclan/ml Blut und eine durchschnittliche Erniedrigung der Adhäsivität um die Hälfte durch 100 γ Bencyclan/ml Blut. Weiterhin beschrieben sie eine mittlere Adhäsivitätssenkung von 13% nach oraler Gabe von 100 mg Bencyclan und eine relative Abnahme der Klebrigkeit um 23% nach einer 5 1/2-stündigen Bencyclan-Infusion von 55 mg/h.

Über den Einfluß von Bencyclan auf die Thrombozytenaggregation liegen die Ergebnisse von KOVACS et al. (1971) vor. Sie wiesen nach, daß die Plättchenaggregation durch Adenosindiphosphat (ADP), Kollagensuspension und Adrenalin, welche die Aggregation in vivo primär induzieren, durch Bencyclan signifikant gehemmt wird.

Wie bei allen Untersuchungen im Rahmen der medizinischen Forschung wird auch bei den hier vorliegenden eine möglichst große Annäherung an in-vivo-Verhältnisse angestrebt. Aus diesem Grunde kam neben der Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität an Glas noch eine weitere Methode zur Anwendung, die den Vorteil hat, daß die Adhäsivität nicht an einer genormten Glasoberfläche, sondern an einem definierten Hautschnitt am Unterarm gemessen wird. Es handelt sich um die Methode einer Prüfung der Haftfähigkeit von Thrombozyten an definierten Wundrändern. Der methodisch bedingte Fehler dieses Verfahrens (Methode BORCHGREVINK, 1960) erwies sich kleiner als bei der Bestimmung der Adhäsivität an Glas.

Nach einer vierstündigen Bencyclan-Infusion von 75 mg/h an insgesamt 11 Patienten konnten wir an Hand einer statistischen Auswertung auch bei diesem Verfahren eine signifikante Wirkung der Substanz auf die Thrombozytenadhäsivität im Sinne einer Herabsetzung feststellen (Tab. 5, Abb. 3).

Während bei den Ermittlungen am Glasperlenfilter der Einfluß von Bencyclan allein auf die Thrombozytenadhäsivität untersucht werden konnte, mußten bei der Methode BORCHGREVINK (196o) auch die anderen, primär peripheren Wirkungen des Medikamentes berücksichtigt werden.

Bencyclan kam als neuer, Papaverin-ähnlicher Vasodilatator unter dem Handelsnamen Fludilat^{R} auf den Markt. Es wirkt erschlaffend auf die glatte Gefäßmuskulatur (KOMLOS und PETÖCZ, 197o; SOLTI, 197o; SZEKERES, 197o), verhält sich gleichzeitig blutdruckneutral (ERCZY, 197o; HOEFT, 1972; LEONARD, 197o; TÖTH, 197o; VIDOVSZKY, 197o) und wird aus diesem Grunde für die Therapie peripherer Mangeldurchblutungen empfohlen (ALÂNT und HORVÂTH, 197o; BRAUN et al., 197o; DEBRÖCZI et al., 197o; ERCZY, 197o; KRAKOVSKIJ und TARANOVIC, 197o; KRYLOV et al., 197o; LENGYEL et al., 197o; LEONARD, 197o; PIRI, 197o; SZTANKAY 197o; v. THÜMEN, 197o; TOTH, 197o). Die des weiteren bisher festgestellten Wirkungen von Bencyclan werden hier nicht angeführt, da sie für die vorliegenden Untersuchungen ohne Belang sind.

Die klinischen und pharmakologischen Untersuchungsergebnisse der oben angegebenen Autoren bildeten die Grundlage für unsere weiteren Untersuchungen über die Wirkung von Bencyclan auf die Thrombozytenhaftung an einem definierten Wundrand nach der Methode von BORCHGREVINK (196o).

Zusammenfassend läßt sich sagen:
Die im Rahmen dieser Arbeit infundierte Substanz zeigte bei Adhäsivitätsbestimmungen an Glas eine deutlich antiadhäsive Wirkung, die ca. 2 Stunden nach Beendigung der Infusion wieder aufgehoben war. Dieser, die Klebrigkeit der Thrombozyten herabsetzende Einfluß des Bencyclans wurde ebenfalls in Adhäsivitätsbestimmungen an definierten Wundrändern nachgewiesen.

Der Wert von Substanzen, die die Plättchenklebrigkeit bzw. -aggregation erniedrigen, ist noch nicht hinreichend klar zu erkennen, da über die klinische Bedeutung einer Hyperadhäsivität bzw. -aggregation noch keine einheitlichen Untersuchungsergebnisse vorliegen und deshalb auch keine übereinstimmende Meinung vorherrscht.

Die Mehrzahl der Autoren jedoch, die sich mit dieser Frage befaßten, sehen einen Zusammenhang zwischen einer Zunahme der Thrombozytenadhäsivität und arteriosklerotischen und thromboembolischen Krankheitsbildern.

So wurde eine erhöhte Thrombozytenadhäsivität beobachtet von MOOLTEN und VROMAN (1949) bei Fällen von ischämischer Nekrosebildung, von MCDONALD und EDGILL (1958, 1959) bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen, von HORLICK (1961) bei Patienten mit Coronarsklerose, von MURPHY und MUSTARD (1962) bei arteriosklerotischen Patienten, von PFLEIDERER und RÜCKER (1964) bei Patienten mit obliterierender Arteriosklerose bzw. nach Herzinfarkt, von JIPP (1967) ebenfalls bei Arteriosklerose-Patienten und von MARTIN und KOKOSSULIS (197o, 1972) bei Patienten mit chronisch-arterieller Verschlußkrankheit.

Dem stehen andere Aussagen gegenüber, wie die von WEINER et al. (1948) und EASTHAM (1964), die an eigenen Patienten mit arteriellen bzw. venösen Verschlußkrankheiten keine Adhäsivitätsänderung feststellen konnten und deshalb eine Verbindung mit erhöhter Plättchenklebrigkeit anzweifeln.

BYGDEMAN et al. (1966) beobachteten wiederum eine erhöhte Thrombozytenadhäsivität bei Patienten, die ein bis zwei Tage nach der Untersuchung eine postoperative Thrombose entwickelten, HUME (1966) beschrieb eine gesteigerte Klebrigkeit der Thrombozyten bei Thrombose-Patienten und HAM und SLACK (1967) stellten eine postoperative Hyperadhäsivität fest.

An Hand völlig andersartiger Ergebnisse bemerkten NEGUS et al. (1969) einerseits eine niedrige präoperative Adhäsivität bei Patienten, die später eine Thrombose entwickelten und andererseits eine erhöhte Adhäsivität bei Patienten, die keine Thromboseneigung zeigten.

Inwieweit Substanzen mit antiadhäsiven bzw. -aggregativen Eigenschaften arteriosklerotische und thromboembolische Krankheitsbilder beeinflussen können, muß im Verlauf weiterer empirischer und klinischer Untersuchungen auf diesem Gebiet geklärt werden.

Eine endgültige Beurteilung insbesondere auch hinsichtlich der Wirkung antiadhäsiver Maßnahmen bei arterieller und venöser Verschlußkrankheit steht somit noch aus.

V. Zusammenfassung

Mit Bencyclan (Fludilat^{R}), einem relativ neuen, erst kürzlich in die Therapie eingeführten Arzneimittel aus einer bisher unerschlossenen chemischen Stoffgruppe mit primär muskulotropen spasmolytischen Eigenschaften, wurden Thrombozytenadhäsivitätsbestimmungen durchgeführt. Die Verabreichung des Medikamentes erfolgte durch eine vierstündige Infusion von 50 oder 75 mg/h.

Die verwendeten Verfahren waren:

1. Adhäsivitätsbestimmungen am Glasperlenfilter nach O'BRIEN (1961) in der Modifikation von MARTIN und KOKOSSULIS (1970, 1972),
2. In vivo-Adhäsivitätsprüfungen an einem definierten Wundrand nach einer Methode von BORCHGREVINK (1960).

Orientierende Voruntersuchungen zur Ermittlung der Fehlerbreite bei beiden Methoden gingen voraus. Der mittlere Fehler bei der Ermittlung der Glasadhäsivität betrug $s_c = \pm 8{,}4\%$, bei der Methode von BORCHGREVINK $s_c = \pm 6{,}96\%$.

Nach einer Bencyclan-Infusion von 50 mg/h wurde eine deutliche Erniedrigung der Plättchenklebrigkeit an Glas beobachtet, die auf dem 1%-Niveau der Verläßlichkeit signifikant war.

Eine Bencyclan-Infusion von 75 mg/h erbrachte bei Beendigung der Infusion eine relative Glas-

adhäsivitätsminderung von 25%, die bei einer Zufallswahrscheinlichkeit von $p < 0,25\%$ gesichert wurde. Zwei Stunden nach Absetzen der Infusion wurde ein Anstieg der Adhäsivität um ca. 16% festgestellt und auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,5\%$ gesichert.

Die Änderung der Thrombozytenadhäsivität an einem definierten Hautschnitt unter einer Bencyclan-Infusion von 75 mg/h wurde nach der Methode von BORCHGREVINK (1960) gemessen und nach einer statistischen Auswertung bei einer Zufallswahrscheinlichkeit von $p < 0,25\%$ als signifikante Erniedrigung gedeutet.

Die klinische Bedeutung der Befunde für eine mögliche Thromboembolieprophylaxe durch Bencyclan wurde abschließend diskutiert.

VI. Literaturverzeichnis

ALÂNT, O. und HORVÂTH: Erfahrungen mit Bencyclan bei peripheren Störungen der arteriellen Blutversorgung. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1403-1405 (1970).

BENNET, P.N., D.P. DHALL, F.N. MCKENZIE, and N.A. MATHESON: Effects of dextran infusion on the adhesiveness of human blood platelets. Lancet I, 1001-1003 (1966).

BORCHGREVINK, C.F.: A method for measuring platelet adhesiveness in vivo. Acta med. scand. 168, 157-164 (1960).

BORN, G.V.R.: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 194, 927-931 (1962).

BOWIE, E.J., and C.A. OWEN: Some factors influencing platelet retention in glass bead columns including the influence of plastics. Amer. J. clin. Path. 56, 479-483 (1971).

BRAUN, P., E. MESKÓ und J. DÉCSY: Klinische Erfahrungen mit Bencyclan in der inneren Medizin. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1405-1411 (1970).

BRECHER, G., and E.P. CRONKITE: Morphology and enumeration of human blood platelets. J. appl. Physiol. 3, 365-367 (1950).

BREDDIN, K.: Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 12, 269-281 (1964).

BYGDEMAN, S., R. ELIASSON, and S. JOHNSON: Relationship between postoperative changes in adenosine-diphosphate induced platelet adhesiveness and venous thrombosis. Lancet I, 1301-1302 (1966).

BYGDEMAN, S.: Experimental studies on the antithrombotic effect of dextran. Acta chir. scand. 387 (Suppl.), 44-49 (1968).

CLAYTON, S., G.V. BORN, and M.J. CROSS: Inhibition of the aggregation of blood platelets by nucleosides. Nature (London) 200, 138-139 (1963).

DEBRÖCZI, T., M. HORVÁTH und K. LUDVIGH: Die Wirkung von Bencyclan auf den Blutkreislauf der Wadenmuskulatur im akuten Versuch mit der ^{133}Xe-Gewebs-Clearance-Methode. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1412-1414 (1970).

DHALL, D.P., N. BENNET, and N.A. MATHESON: Effect of dextran on platelet behaviour after abdominal operations. Acta chir. scand. 387 (Suppl.), 75-79 (1968).

EASTHAM, R.D.: Rapid adhesive platelet count in whole blood. J. clin. Path. 17, 45-46 (1964).

ERCZY, L.: Klinische Beurteilung von Bencyclan. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1414-1418 (1970).

GROSS, R., G. NIEMEYER und H. REUTER: Untersuchungen menschlicher Blutplättchen. I. Standardisierte Methoden zur quantitativen Bestimmung der Aggregation. Klin. Wschr. 45, 931-939 (1967).

HAM, J.M., and W.W. SLACK: Platelet adhesiveness after operation. Brit. J. Surg. 54, 385-389 (1967).

HASELOFF, O.W. und H.J. HOFFMANN: Kleines Lehrbuch der Statistik. 4. Aufl. Berlin: de Gruyter (1970).

HELLEM, A.J.: The adhesiveness of human blood platelets in vitro. Scand. J. clin. Lab. Invest. 12 (Suppl.), 101-117 (1960).

HELLEM, A.J., A.E. ØDEGAARD, and B.A. SKALHEGG: Investigations on adenosine diphosphate (ADP) induced platelet adhesiveness in vitro. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 10, 61-70 (1963).

HOEFT, H.J.: Fludilat^{R} im Doppelblindversuch. Zur Behandlung zerebraler und peripherer Durchblutungsstörungen. Therapiewoche 22, 905-908 (1972).

HORLICK, L.: Platelet adhesiveness in normal persons and subjects with atherosclerosis. Effect of high fat meals and anticoagulants on the adhesive index. Amer. J. cardiol. 8, 459-470 (1961).

HORVÁTH, L.G.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen der Wirkung von Bencyclan bei Kraftfahrern. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1455-1457 (1970).

HUME, M.: Platelet adhesiveness and other coagulation factors in thrombophlebitis. Surgery 59, 110-116 (1966).

HUTTON, R.A.: Tests of platelet function and their use in the investigation of bleeding disorders. J. med. Lab. Techn. 23, 161-185 (1966).

JÄGER, W., J. KUTSCHERA und B. MARKOWSKI: Die fortlaufende photometrische Messung der spontanen Plättchenaggregation. Dtsch. Ges. inn. Med. 78, 707-710 (1972).

JIPP, P.: Zur Pathogenese der Arteriosklerose von Aorta und Extremitätenarterien. Habilitationsarbeit, Kiel 1967.

KOMLOS, E. und L.E. PETÖCZ: Pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von N-(3-(Benzyl-cycloheptyl-oxy)-propyl)-N, N-dimethylammonium-hydrogenfumarat. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1338-1357 (1970).

KOVACS, J.B., L. CSALAY und G. CSAKVARY: Antithrombotischer und fibrinolytischer Effekt von Fludilat (Bencyclan). Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1553-1556 (1971).

KRAKOVSKIJ, N.I. und V.A. TARANOVIC: Klinische Erfahrungen mit Bencyclan bei Behandlung obliterierender Erkrankungen der Extremitäten-Gefäße. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1435-1436 (1970).

KRYLOV, V.S., I.V. ŽURALEV, G.M. DJACENKO und A.A. VYCHOVSKAJA: Anwendung von Bencyclan bei arterieller Insuffizienz der unteren Extremitäten. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1433-1434 (1970).

LENGYEL, E., T. BÁLINT, J. DRIETOMSZKY, A. DURAY, R. FRÁTER, J. GÁLL und E. WAGNER: Gerontologische Bewertung der Wirkung von Bencyclan. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 2o, 1445-1447 (197o).

LEONARD, W.: Ergebnisse der Therapie peripherer Durchblutungsstörungen mit dem Vasodilatator Bencyclan. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 2o, 144o-1442 (197o).

MCDONALD, L., and M. EDGILL: Dietary restriction and coagulability of the blood in ischaemic heart-disease. Lancet I, 996-998 (1958).

MCDONALD, L., and M. EDGILL: Changes in coagulability of the blood during various phases of ischaemic heart-disease. Lancet I, 1115-1118 (1959).

MARTIN, M. und P. KOKOSSULIS: Die Thrombozytenglasadhäsivität in Abhängigkeit von Lebensalter, Lipidstatus, Hämatokritwert und arterieller Verschlußkrankheit. In: MARX, R. und H.A. THIES: Alter und Blutgerinnung. Stuttgart, New York: Schattauer 197o, 137-145; Med. Welt 23(NF), 411-416 (1972).

MARTIN, M., G. SCHÄFER und U. MARTIN: Die Hemmung der Thrombozytenadhäsivität im Nativblut durch Bencyclan. Med. Welt 23(NF), 16o5-16o8 (1972).

MARX, R. und S. DERLATH: Über eine Methode zur vergleichend quantitativen Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität an blutfremden Oberflächen unter gleichzeitiger Erfassung der relativen Blutviskosität. Blut 3, 247-254 (1957).

MOOLTEN, S.E., G.M.S. VROMAN, and L. VROMAN: Adhesiveness of blood platelets in thromboembolism and haemorrhagic disorders. Amer. J. clin. Path. 19, 814-826 (1949).

MOOLTEN, S.E., and L. VROMAN: The adhesiveness of blood platelets in thromboembolism and haemorrhagic disorders. Measurement of platelet adhesiveness by the glass-wool filter. Amer. J. clin. Path. 19, 7o1-7o9 (1949).

MURPHY, E.A., and J.F. MUSTARD: Coagulation tests and platelet economy in atherosclerotic and control subjects. Circulation 25, 114-125 (1962).

NEGUS, D., D.J. PINTO, and N. BROWN: Platelet adhesiveness in postoperative deep-vein thrombosis. Lancet I, 22o-224 (1969).

NORDØY, A., and A.E. ØDEGAARD: The influence of citrate and heparin on the adhesiveness of rat platelets and human platelets measured in vitro. Scand. J. clin. Lab. Invest. 15, 399-4o4 (1963).

O'BRIEN, J.R.: The adhesiveness of native platelets and its prevention. J. clin. Path. 14, 14o-149 (1961).

O'BRIEN, J.R.: Platelet aggregation. II. Some results from a new method of study. J. clin. Path. 15, 452-455 (1962).

PALLOS, L., Z. ZÖTLYOMI und Z. BUDAI: Ungarisches Patent, Nr. 151865 vom 18.8.1963.

PFLEIDERER, T. und G. RÜCKER: Über Kaliumgehalt und Adhäsivität der Thrombozyten von gesunden Menschen und Patienten mit obliterierender Gefäßsklerose. Klin. Wschr. 42, 1223-1226 (1964).

PIRI, L.: Bencyclan in der Therapie von Arteriostenosen der unteren Extremitäten. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1424-1426 (1970).

ROVATTI, B.: L'indice d'adhésivité et l'agglutinogramme des plaquettes, nouvelles épreuves pour l'étude des affections hémorrhagipares et thrombogènes. Sang. 22, 451-454 (1951).

SALZMAN, E.W.: Measurement of platelet adhesiveness. J. Lab. clin. Med. 62, 724-736 (1963).

SOLTI, F.: Die Wirkung von Bencyclan auf die Blutdurchströmung der Extremitäten. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1358-1361 (1970).

SWANK, R.L., J.G. ROTH, and J. JANSEN: Screen filtration pressure method and adhesiveness and aggregation of blood cells. J. appl. Physiol. 19, 340-346 (1964).

SZEKERES, L.: Die haemodynamische Wirkung von Bencyclan. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1362-1367 (1970).

SZTANKAY, C.: Anwendung von Bencyclan bei peripheren Gefäßerkrankungen. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20, 1426-1428 (1970).

THÜMEN, W.-D.: Erfahrungen mit Bencyclan bei peripheren Durchblutungsstörungen. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1428-1429 (1970).

TÖTH, E.: Die Wirkung von Bencyclan bei peripheren Gefäßerkrankungen. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20, 1430-1432 (1970).

VIDOVSZKY, T.: Vergleichende Untersuchung der gefäßerweiternden Wirkung von Bencyclan und Papaverin durch cerebrale Angiographie. Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 20, 1442-1444 (1970).

WEINER, M., K. ZELTMACHER, C. REICH, and S. SHAPIRO: Platelet adhesiveness. Blood 3, 1275-1282 (1948).

WEISS, H.J.: The effect of clinical dextran on platelet aggregation, adhesion, and ADP release on man: In vivo and in vitro studies. J. Lab. clin. Med. 69, 37-46 (1967).

WEISS, H.J., and L.M. ALEDORT: Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. Lancet II, 495-497 (1967).

WRIGHT, H.P.: Adhesiveness of blood platelets in normal subjects with varying concentrations of anti-coagulants. J. Path. 53, 255-262 (1941).

Tabelle 1

Ermittlung des methodisch bedingten Fehlers bei der Messung der Thrombozytenadhäsivität an Glas. Der Adhäsivitätswert wurde zweimal unmittelbar hintereinander am gleichen Patienten bestimmt (in %) und die Differenz zwischen diesen beiden Werten gebildet.

Patient	Reihe A (1.Messung)	Reihe B (2.Messung)	Reihe C (A - B)
W.K.	57,3	56,2	+ 1,1
H.J.	64,4	65,7	- 1,3
M.M.	74,8	59,0	+15,8
H.B.	57,3	55,4	+ 1,9
H.P.	45,7	62,1	-16,4
H.D.	63,5	66,9	- 3,4
H.S.	69,2	74,5	- 5,3
H.-W.S.	50,0	57,8	- 7,8
W.F.	46,6	51,6	- 5,0
H.K.	42,3	41,4	+ 0,9
Fr.H.	66,5	57,5	+ 9,0
F.H.	48,4	56,4	- 8,0
M =	57,2	58,7	- 1,7

Tabelle 2

Ermittlung des methodisch bedingten Fehlers bei der Messung der Thrombozytenadhäsivität an einer definierten Hautschnittwunde (Methode BORCH-GREVINK). Der Adhäsivitätswert (in %) wurde zweimal unmittelbar hintereinander am gleichen Probanden bestimmt und die Differenz zwischen diesen beiden Werten gebildet.

Proband	Reihe A (1.Messung)	Reihe B (2.Messung)	Reihe C (A - B)
W.K.	28,4	24,2	+ 4,2
J.G.	23,9	29,4	- 5,5
I.M.	41,1	41,4	- 0,3
H.J.	18,5	17,9	+ 0,6
J.G.	22,8	29,9	- 7,1
W.K.	32,9	20,0	+12,9
M.D.	25,6	29,2	- 3,6
H.J.	25,6	33,8	- 8,2
M =	27,35	28,23	- 0,88

Tabelle 3

Änderung der Thrombozytenadhäsivität an Glas unter Bencyclan-Infusion (50 mg/h) über vier Stunden.

Pat.	Beobachtungszeit (h)				
	0	2	4	6	8
H.W.	65,2	62,8	48,9	67,6	45,4
H.M.	61,8	50,6	45,3	66,1	58,7
J.D.	50,0	42,2	43,6	56,8	53,7
W.M.	66,2	55,4	55,9	44,6	46,5
M =	60,8	52,8	48,4	58,8	51,1

Tabelle 4

Änderung der Thrombozytenadhäsivität an Glas unter Bencyclan-Infusion (75 mg/h) über vier Stunden.

Pat.	Beobachtungszeit (h)				
	0	2	4	6	8
R.D.	56,6	49,2	42,7	62,9	57,1
D.D.	53,7	50,9	43,5	63,3	68,2
H.B.	58,5	51,9	45,2	60,1	46,8
B.B.	65,0	52,8	44,9	50,0	66,7
W.M.	59,0	46,6	42,4	63,2	43,4
M =	58,5	50,3	43,7	59,9	56,4

Tabelle 5

Änderung der Thrombozytenadhäsivität an einem definierten Hautschnitt (Methode BORCHGREVINK) vor und nach Infusion von 75 mg Bencyclan/h über vier Stunden.

Patient	Reihe A (vor Infus.)	Reihe B (nach Infus.)	Reihe C (A - B)
H.B.	43,7	22,4	+21,3
W.F.	50,4	38,5	+11,9
I.F.	34,4	17,5	+16,9
F.A.	47,7	28,9	+18,8
K.N.	61,1	23,3	+37,8
H.W.	17,1	8,3	+ 8,8
J.K.	39,2	32,0	+ 7,2
J.F.	13,1	9,8	+ 3,3
F.T.	30,7	10,0	+20,7
K.K.	10,5	12,7	- 2,2
C.-P.S.	45,5	24,2	+21,3
M =	35,8	20,7	+15,1

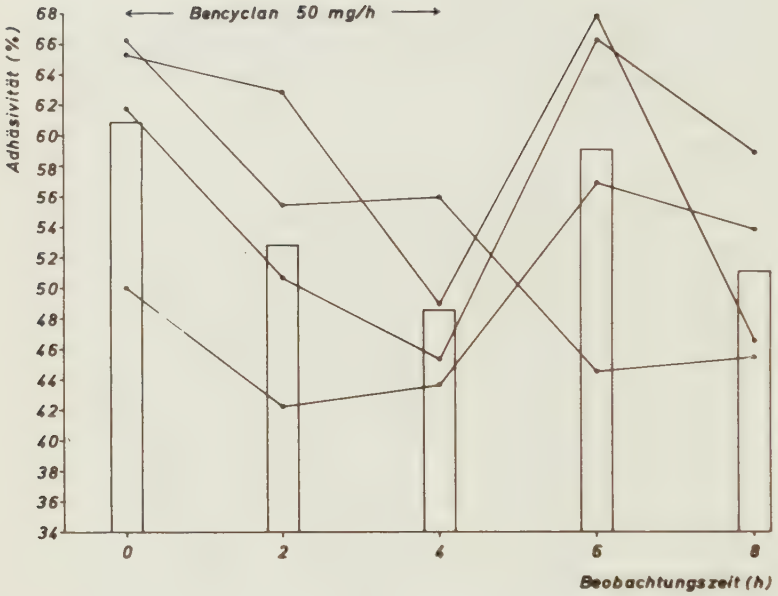

Abb. 1

Änderung der Thrombozytenadhäsivität an Glas vor, während und nach einer 4 Stunden dauernden Bencyclan-Infusion von 50 mg/h. Im Mittel wurde eine maximale Klebrigkeitssenkung nach 4 Stunden Infusionsdauer auf 48,4% beobachtet, bei einer Ausgangsadhäsivität von 60,8%. 2 Stunden nach Beendigung der Infusion hatten sich die Werte wieder normalisiert.

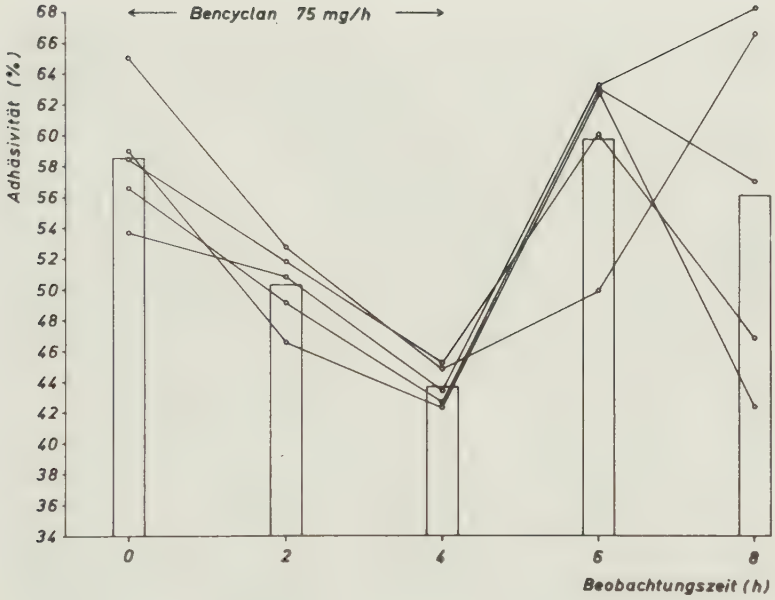

Abb. 2

Änderung der Thrombozytenadhäsivität an Glas vor, während und nach einer 4 Stunden dauernden Bencyclan-Infusion von 75 mg/h. Bei einer mittleren Ausgangsadhäsivität von 58,5% hatte die Klebrigkeit nach vierstündiger Infusion ihren Tiefstwert von durchschnittlich 43,7% erreicht. 2 Stunden nach Absetzen der Infusion entsprach die mittlere Adhäsivität wieder der Ausgangsklebrigkeit.

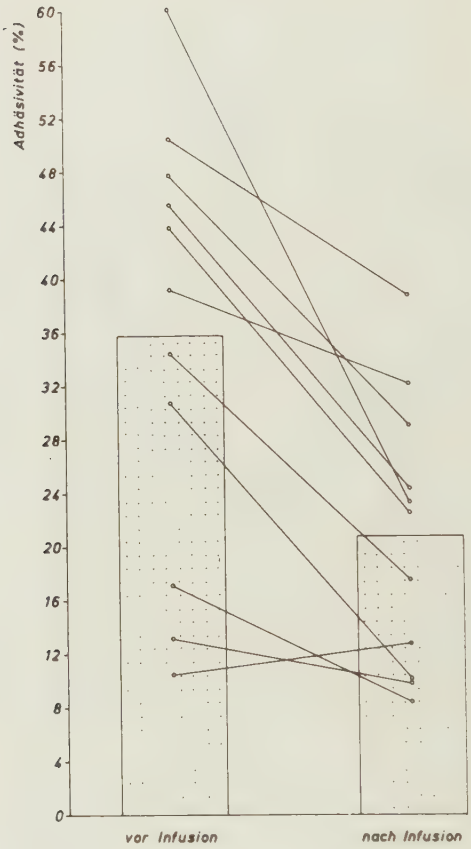

Abb. 3

Änderung der Thrombozytenadhäsivität an einem definierten Hautschnitt (Methode BORCHGREVINK) nach einer 4 Stunden dauernden Bencyclan-Infusion von 75 mg/h. Bei einer mittleren Ausgangsadhäsivität von 35,8% wurde nach 4 Stunden Infusionsdauer eine Klebrigkeitssenkung auf durchschnittlich 20,7% beobachtet.

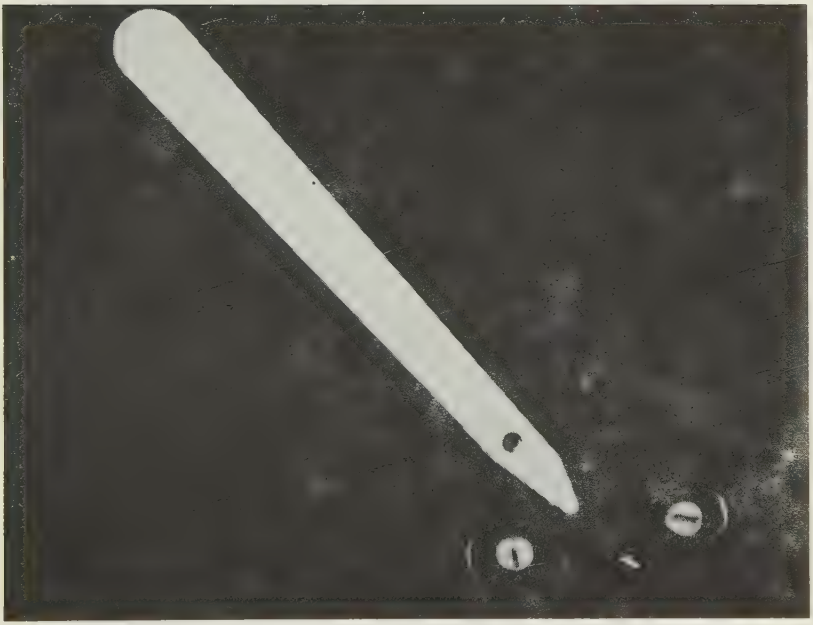

Abb. 4

Photographie des verwendeten Skalpells mit Halterung, das bei der Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität nach der Methode BORCHGREVINK verwendet wurde. Zu erkennen sind der Griff des Skalpells, dessen Schneide zwischen 2 parallel liegenden, an beiden Enden mit je einer Feststellschraube versehenen Metallplatten so eingespannt ist, daß sie genau 1 mm über diese Platten hinausragt.

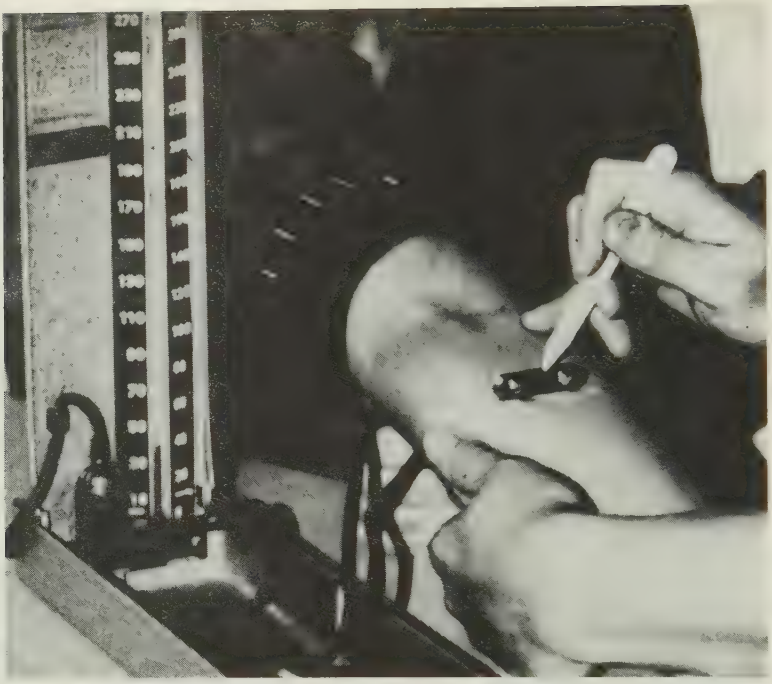

Abb. 5

Demonstration des Arbeitsganges bei der Adhäsivitätsbestimmung nach der Methode BORCHGREVINK: Setzen des definierten Hautschnittes am Unterarm.

Abb. 6

Demonstration des Arbeitsganges bei der Adhäsivität sbestimmung nach der Methode BORCHGREVINK: Austritt des Blutes aus dem Schnitt am Unterarm.

Abb. 1

Demonstration des Arbeitsganges bei der Adhäsivitätsbestimmung nach der Methode BORCHGREVINK: Aufziehen des ausgetretenen Bluttropfens aus dem Schnitt am Unterarm in eine Erythrozytenpipette.

Lebenslauf

Am 2.8.1947 wurde ich als Sohn des Leonhard Juraschek und seiner Ehefrau Regina, geb. Wölfel, in Steinenhausen/Melkendorf bei Kulmbach/Ofr. geboren.

1952 verlegten meine Eltern ihren Wohnsitz nach Essen, wo auch meine gesamte Schulausbildung stattfand. Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Kepler-Grundschule, von 1958 bis 1964 die Realschule für Jungen in Essen-West und von 1964 bis 1967 die Alfred-Krupp-Schule, von der ich mit dem Zeugnis der Reife abging.

Im Frühjahr 1968 begann ich das Studium der Medizin an der Bonner Universität, an der ich auch am 17.7.1975 die ärztliche Prüfung absolvierte.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses in Linz/Rh., auf der inneren Abteilung des Krankenhauses in Remagen/Rh. und einen Rest von 2 Monaten auf der inneren Abteilung des Stiftshospitals in Andernach, wo ich auch zur Zeit als Assistenzarzt tätig bin.

Am 3.12.1975 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Martin danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung der Arbeit.

Desgleichen danke ich Herrn Prof. Dr. W. Schoop, daß ich die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen in der Aggertalklinik, Engelskirchen, durchführen durfte.

Für das Entgegenkommen beim experimentellen Teil dieser Arbeit bedanke ich mich bei der Firma Dr. Thiemann, Lünen, Westfalen.